

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环状铁粒幼细胞和血小板增多的诊断与治疗

Diagnosis and treatment of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis

何广胜¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;骨髓增殖性肿瘤;环状铁粒幼细胞;血小板增多;SF3B1

Key words myelodysplastic syndrome; myeloproliferative neoplasm; ring sideroblasts; thrombocytosis; SF3B1

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.003

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A



专家简介:何广胜,主任医师,江苏省人民医院南京医科大学第一附属医院血液科副主任,造血功能衰竭症首席专家,徐州医科大学第二附属医院血液科首席专家,南京中医药大学附属南京医院血液科首席专家。担任中华医学会血液学分会第7和第8届贫血学组委员兼学术秘书,江苏省研究型医院协会贫血分会主任委员,江苏省医学会血液学分会红细胞疾病组副组长,《中国实用内科杂志》常务编委,《Journal of Translational Internal Medicine》杂志血液学责任编辑,国家卫计委五年制本科生“十二五规划教材-内科学”编委。荣获中华医学奖二等奖,苏州大学“陈金荣生命科学英才奖”,百度学术统计(2017年底)H指数26,G指数55。

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环状铁粒幼细胞和血小板增多(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis, MDS/MPN-RS-T)是WHO关于血液肿瘤新确定的亚型,环状铁粒幼细胞提示着线粒体铁异常沉积和红系无效造血,血小板增多则表明发生了MPN性质的基因突变,导致这一临床少见又特殊的髓系肿瘤亚型^[1-2]。MDS/MPN-RS-T罕见,占MDS不到1%,中位发病年龄71~75岁,中位生存时间5~7年,约80%存在克隆性染色体异常,白血病转化风险小于5%^[3]。本文就近来MDS/MPN-RS-T相关基因突变和临床诊治情况作一介绍。

1 环状铁粒幼细胞

环状铁粒幼细胞(ring sideroblasts, RS)是红系前体细胞经普鲁士蓝染色显示有最少5个铁颗粒,且环绕细胞核1/3以上,形态学病态造血的细胞,这种病态造血是铁蛋白在线粒体异常积累所致。RS可见于克隆性血液系统疾病,如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms,

MPN)、MDS/MPN重叠综合征^[4]。RS还可见于遗传性疾病,如X染色体连锁铁粒幼细胞贫血-A-LAS2突变,SLC25A38相关铁粒幼细胞性贫血,谷氧还蛋白5(Glutaredoxin 5)相关铁粒幼细胞性贫血,以及特殊遗传综合征中伴发的铁粒幼细胞性贫血,包括伴共济失调-ABCB7突变的X连锁铁粒幼细胞性贫血,Kearns Sayre综合征,肌病、乳酸酸中毒和铁粒幼细胞性贫血,铁粒幼细胞性贫血伴B细胞免疫缺陷、周期性发热和发育迟缓,Pearson骨髓胰腺综合征,硫胺素-反应性巨幼细胞性贫血综合征,NDUFB11突变先天性铁粒幼细胞性贫血等^[4]。非克隆性疾病相关RS多见于过量饮酒、铅和锌中毒、铜或吡哆醇缺乏、异烟肼治疗和氯霉素、青霉素和利奈唑胺等药物治疗后^[4]。

2 MDS/MPN-RS-T的诊断及预后分型

MDS/MPN-RS-T的诊断标准见表1,鉴别诊断主要是原发性血小板增多症(essential thrombocytosis, ET)或反应性血小板增多者伴发RS。除RS外,MDS/MPN-RS-T还有外周血血小板增多和骨髓中巨核细胞异常增生。

SF3B1基因突变在MDS/MPN-RS-T阳性率约90%,与RS达15%是诊断MDS/MPN-RS-T的充分条件;若无SF3B1基因突变,那么要排除是使用细胞因子或化疗后引发的细胞异常增生和增

¹南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院血液科(南京,210029)

通信作者:何广胜,E-mail:heguangsheng1972@sina.com

殖后形态学改变^[1-2]。*SF3B1* 基因突变的 MDS/MPN-RS-T 中约 50% 有 *JAK2V617F* 突变。目前认为, MDS/MPN-RS-T 是由 *SF3B1* 突变的 MDS-RS 克隆进一步获得 *JAK2V617F* 突变信号转化而来。也有一小部分 *JAK2* 野生型的 MDS/MPN-RS-T 中可以见到 *CALR* 和 *MPL* 基因突变, 均 < 5%。MDS/MPN-RS-T 中发现的其他突变包括 *ASXL1* (29%)、*DNMT3A* (13%)、*SETBP1* (13%) 和 *TET2* (10%)^[3]。欧洲发现 *SF3B1* 野生型 MDS/MPN-RS-T 中突变的基因基本是 *JAK2V617F* 和 *ASXL1*^[5]。

梅奥医学中心研究发现, 贫血 ($P=0.02$) 和异常染色体核型 ($P=0.01$) 是影响 MDS/MPN-RS-T 生存的独立预后因素; 单因素分析二代基因测序结果显示, 生存不佳与 *ASXL1* ($P=0.08$) 和 *SETBP1* ($P=0.04$) 突变相关, *ASXL1/SETBP1* 基因双野生型患者预后良好 ($P=0.04$)^[6]。由此推导了 MDS/MPN-RS-T 预后模型: 异常染色体核型 2 分, *ASXL1* 或 *SETBP1* 基因突变 1 分, 血红蛋白 < 10 g/dL, 1 分; 低危组 0 分, 中危组 1 分, 高危组 ≥ 2 分; 对应中位生存时间为 80 个月、42 个月和 11 个月 (表 2)^[6]。

表 1 MDS/MPN-RS-T 诊断标准

诊断标准
贫血及红系单系病态造血, 伴或不伴多系病态造血; RS ≥ 15% ¹⁾ , 外周血原始细胞 < 1%, 骨髓原始细胞 < 5%
血小板持续增多 ≥ 450 × 10 ⁹ /L
<i>SF3B1</i> 基因突变; 或者无 <i>SF3B1</i> 基因突变必须近期无细胞毒性或生长因子治疗史, 而导致出现骨髓增生异常/骨髓增殖的特征 ²⁾
无 <i>BCR-ABL1</i> 融合基因, <i>PDGFRA</i> 、 <i>PDGFRB</i> 、 <i>FGFR1</i> 和 <i>PCMI-JAK2</i> 重排均阴性, 无 t(3;3)(q21q26)、inv(3)(q21q26) 或 del(5q) 染色体改变 ³⁾
无 MDS、MPN 或其他 MDS/MPN 前驱病史 (MDS-RS 除外)

¹⁾ *SF3B1* 基因突变伴 RS ≥ 15% 是必须的; ²⁾ *SF3B1* 基因突变同时伴 *JAK2V617F*、*CALR* 或 *MPL* 基因突变强烈支持 MDS/MPN-RS-T 的诊断; ³⁾ 指符合 MDS 伴孤立性 del(5q) 诊断标准的病例。

表 2 MDS/MPN-RS-T 预后分组

危险组别	中位生存时间/月	危险因素
低危(0分)	80	异常染色体核型, 2分
中危(1分)	42	<i>ASXL1</i> 或 <i>SETBP1</i> 基因突变, 各1分
高危(≥2分)	11	血红蛋白 < 10 g/dL, 1分

3 MDS/MPN-RS-T 的治疗

MDS/MPN-RS-T 病例少, 是 MDS 和 MPN 重叠综合征, 故目前治疗参照 MDS-RS 和 MPN-ET 来进行。贫血者首先评估血清促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 水平, < 500 IU/mL 者建议首选 EPO 治疗, 一般使用 4~6 万 U/周, 疗效不佳可联合粒细胞集落刺激因子; 有效者控制血红蛋白水平 12 g/dL 以下, 避免血栓形成的风险。来那度胺联合 EPO 治疗低危组 MDS 贫血有获益, 尤其是伴 *SF3B1* 基因突变者, 也可用于 MDS/MPN-RS-T 贫血的治疗^[4]。

Luspatercept 是一种可溶性融合蛋白, 通过与转化生长因子-β 超家族配体结合, 减少 Smad2/3 信号通路活性, 促进晚期红细胞前体的分化和成熟。Luspatercept 治疗 MDS-RS 三期临床试验显示约 40% 患者能脱离输血, 90% 有效患者是伴

SF3B1 基因突变的 MDS-RS^[7]。*SF3B1* 基因突变者的发病机制、临床表现和对 Luspatercept 高反应, 呈现出特有的 MDS 亚型性质^[8], 故 MDS/MPN-RS-T 的贫血使用 Luspatercept 也是适合的选择。

MDS-RAS 在促红细胞生成治疗失败, 或者出现附加血细胞减少和疾病进展时, 要考虑去甲基化药物治疗^[9]。一个包括较低危组 MDS 和 MDS/MPN 重叠综合征 113 例的前瞻性随机对照研究, 比较了低剂量阿扎胞苷 (5-Azacitidine, AZA) 和地西他滨 (decitabine, DAC) 疗效: AZA 75 mg/m² 皮下注射 3 d, 每 28 d 为 1 个疗程; DAC 20 mg/m² 静脉滴注 3 d, 每 28 d 为 1 个疗程^[10]。DAC 组有效率达 70%, 高于 AZA 组的 49% ($P=0.03$), 红细胞输注脱离率分别为 32% 和 16% ($P=0.20$)^[10]。对于 MDS 的难治性血细胞减少, 可能低剂量 DAC 疗效会更好^[11-13]。

MDS/MPN-RS-T 由于存在红系无效造血和输血依赖, 机体铁超负荷常见。但在 MDS-RS 中未能发现血清铁蛋白水平影响患者生存, 以 MRI 评估肝脏沉积也未能发现对异基因造血干细胞移植者生存和结果有影响, 而且常用除铁药物存在一系列不良反应: 去铁胺有致聋和视觉异常等作用, 去铁酮引起胃肠道反应和粒细胞缺乏等, 地拉罗司

有肝肾损伤、血细胞减少和胃肠道反应等,因此在 MDS/MPN-RS-T 的除铁治疗要慎用^[4]。

10% 的 MDS/MPN-RS-T 患者在诊断或之前有血栓史,诊断后还有 11% 发生血栓,主要是深静脉血栓,动脉血栓少见,偶有合并肺栓塞,多因素分析显示 *SF3B1* 基因突变者无血栓生存率(thrombosis free survival, TFS)低($P = 0.04$, $HR 8.9$, $95\%CI 1.1 \sim 4.5$)^[14]。*SF3B1* 基因突变为何引起 MDS/MPN-RS-T 血栓发生增加,机制尚不清楚。MDS/MPN-RS-T 诊断前或诊断后血栓史、*SF3B1*、*JAK2* 基因突变和心血管危险因素不影响总生存^[14]。

MDS/MPN-RS-T 的血小板增多处理参照 ET。血小板极度增多时($>1000 \times 10^9/L$)会发生获得性 von Willebrand's 病和阿司匹林相关出血风险,应暂停阿司匹林,并对增高的血小板采用细胞减灭治疗(常用羟基脲),待血小板下降,出血症状改善、von Willebrand 因子活性达 30 以上,再续用阿司匹林^[4]。对于年龄 >60 岁,既往有血栓史者使用阿司匹林和细胞减灭治疗;无以上风险因素者可用阿司匹林,对 *JAK2V617F* 突变阴性和无血栓风险者也可以观察^[4]。羟基脲失败和不耐受者可以考虑换用干扰素、白消安。阿那格雷疗效不优于羟基脲,贫血发生率高,甚至动脉血栓形成、出血并发症和骨髓纤维化进展的发生率较高,因此只有羟基脲、干扰素- α 和白消安失败后,才选择阿那格雷治疗。哌泊溴烷(Pipobroman)有致白血病风险,不推荐使用。

异基因造血干细胞移植一般在 MDS/MPN-RS-T 出现难治性血细胞减少和疾病进展时应用。

4 结语

MDS/MPN-RS-T 是兼有 RS 和血小板增多的 MDS 和 MPN 重叠综合征,主要是由于 *SF3B1* 和 MPN 相关基因突变而形成。MDS/MPN-RS-T 中异常染色体核型,*ASXL1* 或 *SETBP1* 基因突变和低血红蛋白者预后不佳;*SF3B1* 基因突变与血栓事件相关。MDS/MPN-RS-T 的治疗目前参照低危 MDS 和 ET 进行,Luspatercept 对 *SF3B1* 基因突变者的贫血效果佳。需要进一步积累病例进行关于 MDS/MPN-RS-T 的临床研究,及早形成本病的诊治指南。

参考文献

[1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.

- [2] 朱雨,何广胜. 世界卫生组织 2016 年骨髓增殖性肿瘤及骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤分类更新解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(8):658-661.
- [3] Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlapsyndromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1):450-459.
- [4] Patnaik MM, Tefferi A. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts(RARS)and RARS with Thrombocytosis (RARS-T): "2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management"[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(4):475-488.
- [5] Jeromin S, Haferlach T, Weissmann S, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis cases harbor mutations in SF3B1 or other spliceosome genes accompanied by JAK2V617F and ASXL1 mutations[J]. *Haematologica*, 2015, 100(4):e125-e127.
- [6] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(5):492-498.
- [7] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2):140-151.
- [8] 周炯涛,何广胜. *SF3B1* 突变型骨髓增生异常综合征亚型发病机制及诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1):27-29.
- [9] 何广胜. 机制导向治疗——地西他滨治疗骨髓增生异常综合征[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(2):126-128.
- [10] Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN [J]. *Blood*, 2017, 130(13):1514-1522.
- [11] 方宝枝,潘金兰,刘丹丹,等. 骨髓增生异常综合征-难治性中性粒细胞减少 1 例及文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(3):139-141.
- [12] 刘真真,何广胜,吴德沛,等. 减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(3):165-167.
- [13] 方宝枝,刘真真,何广胜,等. 减低剂量地西他滨对输血依赖性低危骨髓增生异常综合征的临床疗效[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(40):3189-3192.
- [14] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Vascular events and risk factors for thrombosis in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis[J]. *Leukemia*, 2016, 30(11):2273-2275.

(收稿日期:2021-08-30)